

САЙТИ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ У ПРОМОТОРАХ ГЕНІВ СИСТЕМИ ІСГІЛЮВАННЯ

А. Онищенко, М. Оболенська

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

TRANSCRIPTION FACTORS BINDING SITES IN PROMOTERS OF ISGYLATION-RELATED GENES

A. Onyshchenko, M. Obolenska

Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine

Вступ. ІСГілювання - це посттрансляційна модифікація білків через тимчасове приєднання малого убіквітин-подібного білка, що є продуктом інтерферон-стимульованого гена (*ISG15*). Модифікація відбувається у три послідовні реакції, які регулюються ферментами E1, E2 і E3, які відповідно активують *ISG15*, кон'юнують і переносять його на цільові білки. У щурів ці ферменти кодуються *Ubell*, *Ube2L6* і *Trim25* генами, які є інтерферон-стимульованими. Тимчасовий характер ІСГілювання забезпечується ізопептидазою *USP18*, що видаляє *ISG15* від його кон'югатів. *ISG15*, *Ubell* і *Usp18* є специфічними для ІСГілювання, тоді як *Ube2L6* і *Trim25*, окрім ІСГілювання, задіяні в убіквітинуванні.

У наших дослідженнях було виявлено, що експресія цих генів в регенеруючій печінці після часткової гепатектомії (ЧГЕ) і під час реакції гострої фази після лапаротомії (ЛАП) має двофазний характер протягом перших 12 годин після операцій - експресія знижується з наступним незначним підвищенням після ЧГЕ та підвищується з наступним зниженням після ЛАП.

Профілі зміни концентрацій *Isg15*, *Ubell* та *Usp18* мРНК після кожної з операцій є досить схожими між собою, тоді як профілі *Ube2L6* і *Trim25* мРНК відмінні від них і різняться між собою. Концентрація *Ifna* мРНК стабільно знижується після ЧГЕ та підвищується після ЛАП.

Мета. Визначити за допомогою біоінформатичного підходу сайти зв'язування транскрипційних факторів (СЗТФ) у промоторах *Isg15*, *Ubell*, *Ube2L6*, *Trim25* і *Usp18* генів у *Rattus norvegicus* для по-

дальшого з'ясування регуляції транскрипції цих генів.

Методи. Послідовності п'яти промоторів довжиною 1100 п.о. (від -1000 до +100 п.о.) були проаналізовані програмами MatInspector (Genomatix) та rVISTA. Позиційно вагові матриці (ПВМ) СЗТФ були отримані з бази даних Matrix Family Library Version 9.3. Було відібрано сайти зв'язування для тих транскрипційних факторів, які специфічно експресуються в печінці, клітинах імунної системи та повсюдно, а також, що пройшли тест на консервативність через порівняння з сайтами зв'язування транскрипційних факторів в промоторах генів - ортологів *Mus musculus* (DialignTF). Для уточнення отриманих СЗТФ було використано програму rVISTA, що поєднує пошук в базах даних і порівняльний аналіз послідовностей і використовує позиційно вагові матриці з бази даних TRANSFAC Professional 9.2.

Результати. СЗТФ в проксимальних (від -200 до +100 п.о.) та дистальних (від -1000 до -200 п.о.) ділянках всіх п'яти промоторів різні і не перекриваються. Кількість та різноманітність СЗТФ у проксимальних ділянках промоторів збільшується в ряді генів *Isg15*, *Usp18*, *Ubell* та *Trim25*. Всі промотори мають СЗТФ для різних факторів IRF. На відміну від *Isg15*, який має тільки ISRE і сайт для IRF3, в *Usp18* з'являються сайти Zn-finger транскрипційних факторів (ТФ), в *Ubell* для ТФ STAT і в *Trim25* для HSF. Усі дистальні ділянки промоторів цих генів містять сайти для ТФ HOX; які доповнюються сайтами для ТФ MAFF в промоторах *Isg15* та *Usp18* і сайтами для ТФ TAL1_E2A

і TCFE2A в промоторі *Trim25*. Регуляція *Ube2L6* принципово відрізняється від регуляції чотирьох вищезгаданих генів. У проксимальному промоторі наявні сайти для ТФ RFX4, RBPJK and СЕВРЕ, а у дистальному - для STAT і HSF ТФ.

Висновок. Потенційні транскрипційні фактори, які можуть бути задіяними у регуляції транскрипції п'яти генів ІСГілювання, опосередковують

різноманітні сигнальні шляхи вродженої імунної відповіді, диференціювання, регуляції клітинного циклу тощо. Залежно від контексту, вони можуть виступати як активаторами, так і репресорами. Визначення цих СЗТФ сприяє подальшому цілеспрямованому дослідженню регуляції транскрипції генів системи ІСГілювання під час відповіді на часткову гепатектомію та лапаротомію.